Lane Medical Library 193

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Universität Halle
Direktor: Prof. Dr. Nürnberger

Ueber das Verhalten des roten Blutbildes insbesondere der Reticulocyten nach Röntgenbestrahlungen bei gynäkologischen Erkrankungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät
der Vereinigten Friedrichs-Universität
Halle-Wittenberg

vorgelegt von

KARL KÜMMERLING
aus Arnstadt i. Thür.

1933

Druck: Doktordruck — Graphisches Institut Paul Funk,
Berlin SW 68, Friedrichstr. 231.

Referenten: Prof. Dr. Nürnberger
Prof. Dr. Brugsch

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153306_0022

Die Literatur über die Wirkung der Röntgenstrahlung auf das Blut ist seit der therapeutischen Anwendung dieser Strahlungsenergie sehr umfangreich geworden. Die Angaben, die die Reaktion der lymphatischen und myeloischen Blutelemente betreffen, stimmen bei den Beobachtungen der verschiedenen Autoren wenn nicht im einzelnen so doch in den wesentlichsten Punkten überein. Dagegen hat die Forschung über die Veränderung im roten Blutbild oft widersprechende — geradezu gegensätzliche — Ergebnisse gehabt. Die erste ausgezeichnete Arbeit, die die Grundlage für alle späteren Untersuchungen und Nachprüfungen gewesen ist, stammt von Heineke. Er war durch Beobachtungen Londons zu seinen Versuchen angeregt worden. Heineke stellte fest, daß bei röntgenbestrahlten Mäusen und Kaninchen in der Milz neben einer Schädigung der Follikel und der Milzpulpa eine erhöhte Pigmentablagerung zustande kommt. Diese Anreicherung hämatogener Farbstoffkörnchen sollte das Kriterium für einen gesteigerten Erythrocytenzerfall und eine daraus resultierende Abnahme der roten Blutkörperchen im strömenden Blute sein. Heineke schloß damals auf die Verminderung der roten Blutelemente allein durch die mikroskopische Beobachtung des histologischen Präparates nicht durch Auszählen mit der Zählkammer. In einer späteren Veröffentlichung wiesen Heineke, dann auch Helber und Linsner darauf hin, daß nach ausgiebigster Knochenmarksbestrahlung die lymphatischen und myeloischen Zellen viel früher zugrunde gehen, ehe die kernhaltigen Erythrocyten geschädigt werden. Es war damals schon aufgefallen — was von anderen Forschern später immer wieder anerkannt wurde — daß die roten Blutkörperchen sich der strahlenden Energie gegenüber viel resistenter verhielten als die weißen Blutzellen und ihre Blutbildungsstätten. Milchner und Mosse konnten an mikroskopischen Schnitten, die vom Knochenmark bestrahlter Kaninchen stammten, keinen Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Erythrocyten und deren kernhaltige Jugendformen erkennen. Helber und Linsner sahen wie Aubertin und Beaujard in den gefärbten Blutausstrichen Anisocytosen und Poikilocytosen auftreten. Es wurden auch polychromatische Zellen und gekörnte Erythrocyten gefunden. Die beiden letztgenannten Forscher beobachteten nach hohen Röntgendosen eine Vermehrung der Erythroblasten. Diese Zunahme sollte allerdings den Verlust an zugrunde gegangenen roten Blutzellen nicht vollständig kompensiert haben. Bisher hatte man im Tierversuch nur die Folgen und Reaktionserscheinungen nach Bestrahlungen mit hohen Röntgendosen berücksichtigt.

Da Silva-Mello wies als erster darauf hin, daß diese Ergebnisse für die Verwendung von therapeutischen Strahlenmengen nicht verallgemeinert werden durften. Er konnte bei gleicher Versuchsanordnung — allerdings mit Thorium-X-Strahlen — die Resultate der früheren Forscher bestätigen. Im Gegensatz hierzu fand er nach kleinen Bestrahlungsdosen eine gesteigerte Reaktionsarbeit des erythropoetischen Systems, die sich im wesentlichen in Regenerationstätigkeit und Ueberproduktion an roten Blutzellen auswirkten. Wenngleich auch nicht alle Tiere mit einer Hyperglobulie antworteten, so waren selbst bei konstanter Zahl der Roten die Regenerationserscheinungen in den Blutbildungsorganen so auffallend, daß er aus dem Pigmentreichtum der Milz eine beschleunigte Wechselwirkung zwischen Untergang und überstürzter Neubildung wahrscheinlich machen konnte. Fraenkel und Budde beobachteten kurze Zeit nach der Bestrahlung von Meerschweinchen eine Erythrocytose, die nach zwei bis drei Tagen einer geringen Erythropenie Platz machte. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Heim. Er untersuchte das Blut bei gynäkologisch erkrankten Frauen, die mit Röntgenstrahlen behandelt worden waren. Nach kleinen Strahlendosen (Ovarialdosis) trat eine deutliche Polyglobulie auf, die ungefähr nach 8 Tagen ihren Höhepunkt erreichte und ganz allmählich zur Norm zurückkehrte. Heim weist ausdrücklich darauf hin, daß stark anämische Blutbilder fast immer mit einem Erythrocytensturz reagierten. Die Großdosen, zu denen die Carcinomdosis gerechnet wird, brachten in dem größten Prozentsatz seiner Fälle einen Abfall der Zahl der Roten. Diese Tatsache scheint sich auch späterhin als richtig erwiesen zu haben. Mit sehr großen Strahlungsenergien arbeiteten Seitz und Wintz. Bei ihren Untersuchungen handelte es sich um Bestrahlungen gynäkologischer Carcinome. Der Tumorherd wurde einer Dosis von 110% der HED ausgesetzt. Das rote Blutbild wurde schon wenige Stunden nach der Sitzung stark geschädigt vorgefunden. Trotz eingreifendster Alteration sahen die Autoren immer Anfänge von Regenerationserscheinungen, die sich im peripheren Blute durch Polychromatophilie und ausgeflöste Normoblasten anzeigten. Bock beobachtete neben der Verminderung der Erythrocyten ebenfalls polychromatophile Zellen und kernhaltige Jugendliche. Bei starker Reduktion der Erythrocytenzahl sah er im peripheren Blute Megalocyten und Megaloblasten kreisen. Siegel unterscheidet drei verschiedene Grade der Strahlenwirkung — gemessen am Verhalten der Erythrocyten, der Leucocyten und des Hämoglobins. Der Autor hat eingehende Untersuchungen mit den verschiedensten Strahlendosen vorgenommen und findet ganz unabhängig von der Strahlendosis ebenso wie auch andere Autoren (Nürnberger, Seitz) in den meisten Fällen eine Vermehrung der roten Blutkörperchen.

Die neueren Arbeiten, die über Blutuntersuchungen ähnlicher Art geschrieben worden sind, beweisen immer wieder, daß sich trotz

sorgfältigster Technik die Veränderungen im roten Blutbild nicht auf eine einheitliche Basis stellen lassen. Die Schwankungen der Zahl der Erythrocyten sind oft erheblich. Regenerationserscheinungen am erythropoetischen System sind fast von allen Untersuchern beobachtet worden. Bis vor kurzer Zeit hatte man allerdings für die Beurteilung der Regenerationstätigkeit der blutbildenden Organe als Maßstab und Gradmesser im peripheren Blute nur das Auftreten von Normablasten, im gefärbten Ausstrich die Polychromasie und vielleicht die Bestimmung der Sauerstoffzehrung, wie sie von Morawitz angegeben wurde, benutzt. Die letzte Methode mag sicher für die Feststellung der Neubildungstätigkeit des Knochenmarks und der übrigen erythropoetischen Organe sehr genaue Werte liefern. Sie ist aber für den praktischen Gebrauch zu kompliziert und kostspielig. Das Erscheinen von Normablasten im strömenden Blut und die Polychromasie geben nur annähernd genaue Anhaltspunkte für die Aufbauarbeit der erythropoetischen Gewebe. Bekanntlich treten Normablasten erst in die Blutbahn, wenn es sich um schwerere pathologische Zustandsänderungen des Blutes und seiner Bildungsstätten handelt. Die Polychromasie unterliegt dagegen sehr der subjektiven Variationsbreite, da die Farbdifferenzierung von der deutlich polychromatischen Zelle bis zum ausgereiften Erythrocyten eine kontinuierliche Kette von Farbnüancen durchläuft.

Die Entdeckung der Erythrocyten mit der Substantia granulofilamentosa oder reticulosa (Pappenheim 1895) bahnte neue Wege. Diese bestimmt-charakterisierten Zellen sind eine Zeit lang wenig beachtet worden. Erst in den letzten Jahren haben die Arbeiten Ferrata's und anderer — hauptsächlich italienischer — Forscher ihrer Existenz mehr Beachtung geschenkt und die klinische Bedeutung näher erforscht. Die Reticulocyten entsprechen jungen Erythrocyten, die der Reife am nächsten stehen (Naegeli). Sie lassen sich nur in vitalgefärbten Ausstrichen darstellen. Im ungefärbten Präparat oder bei der Anwendung der kombinierten Färbemethode nach Pappenheim unterscheiden sie sich nicht von den kernlosen Roten. Ihre Struktur sieht fädig, körnig, schollen- und balkenartig oder netzförmig aus. Gelegentlich erweckt sie den Eindruck von Zellteilungsfiguren. Entsprechend diesem abwechslungsreichen Kerngerüst bzw. Kernzerfallsgerüst unterscheiden einige Autoren verschiedene Reticulocytenarten (Moldawsky, Gawrilow), die aber für die Beurteilung der diagnostischen Bedeutung weniger ausschlaggebend sind. Die Substantia granulo-filamentosa gehört chemisch wahrscheinlich zu lipoid-proteid-artigen Stoffen, die extravaskulär zur Koagulation kommen und sich nach bestimmten Färbemethoden darstellen lassen. Wie schon erwähnt, bedient man sich dazu der Vitalfärbung.

Die weitaus größte Bedeutung kommt den Reticulocyten als Indicator für die Erythropoese zu. Sie sind bisher das feinste Rea-

genz zum Nachweis der Regenerationstätigkeit der roten Blutbildungszentren. Beim gesunden Menschen kreist im peripheren Blut auf 1000 Erythrocyten ein Reticulocyt. Dieses Zahlenverhältnis wird mit einer geringen — individuell verschiedenen — Abweichungsbreite von einem Organismus, der sich im Gleichgewicht seiner Blutwerdung und Blutzerstörung befindet, genau beibehalten. Tiere und vor allem jugendliche Individuen haben weit größere Mengen Reticulocyten im strömenden Blut. So findet man bei weißen Mäusen Reticulocyten bis zu 60 % und mehr. Seyfarth fand während der Schwangerschaft bis zu 17 %. Auf den geringsten hämatopoetischen Reiz hin steigt die Zahl der Erythrocyten mit der Substantia-granulofilamentosa. Die Reticulocyten sind der Maßstab für den Grad der Blutwerdung. Diese Erkenntnis hat sich in den letzten Jahren immer mehr und mehr vertieft und ist durch zahlreiche Untersuchungen und Diskussionen gefestigt worden.

Dieses feine Hilfsmittel zur Erkennung auch geringer Regenerationsprozesse der roten Blutbestandteile wurde bisher nur wenig angewendet. Moldawsky beschreibt Zunahme der Reticulocyten bis zu 24 ‰ bei Personen, die längere Zeit mit radioaktiven Substanzen gearbeitet hatten. Risse-Freiburg nahm Versuche an Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen vor und fand stets eine Vermehrung der Erythrocyten mit der Substantia granulo-filamentosa.

Wir machten es uns zur Aufgabe, das Mengenverhältnis der Reticulocyten zu den Erythrocyten im peripheren Blute nach therapeutischen Röntgenbestrahlungen bei gynäkologischen Erkrankungen zu bestimmen.

Untersuchungstechnik.

a) Zählmethode.

Zur Bestimmung der Zahl der Reticulocyten wurde die modifizierte Färbung mit Brillantcresylblau nach Franke-Halle a/S. benutzt. Die Methode hat den Vorzug, daß man eine halbe bis eine Stunde nach der Blutentnahme gleichzeitig die Reticulocyten und die Erythrocyten in einer gebrauchsüblichen Zählkammer auszählen kann. Das Verfahren liefert sehr genaue Werte, die von den Befunden anderer erprobter Färbemethoden nicht abweichen.

Das Blut wurde mit dem Schnäpper aus der Fingerbeere gewonnen und in eine gewöhnliche Blutkörperchen-Zählpipette bis zur Marke 1 aufgezogen. Alsdann wurde eine physiologische Kochsalzlösung, der auf 100 ccm 0,05 Brillantkresylblau (Franke) zugesetzt waren, bis zur Marke 101 nachgesaugt; das Blut und die Farbflüssigkeit gut durchmischt und in der Pipette eine halbe bis eine Stunde zur Färnung gebracht. Die Pipette wurde vor dem Gebrauch vorsichtig durchgeschüttelt. Die Flüssigkeit in der Kapillare wurde ausgeblasen und dann ein Tropfen in eine Erytrocyten-Zählkammer gebracht. Wir gebrauchten die Kammer von Neubauer.

Die Substantia granulo-filamentosa färbt sich hell- bis dunkelblau. Die kernlosen Erythrocyten sehen blaßgrünlich aus. Nebenbei sei erwähnt, daß sich die Kerne der weißen Blutzellen ebenso wie die Struktur der Reticulocyten blau herausheben.

Das Hämoglobin wurde nach der Methode von Sahli bestimmt. Bei allen Untersuchungen wurden immer die gleichen Pipetten, die gleiche Zählkammer und das gleiche Hämometer gebraucht.

b) Bestrahlungstechnik.

Es kamen 50 Fälle zur Untersuchung. Dabei handelte es sich in 17 Fällen um Carcinome der weiblichen Unterleibsorgane und in 33 Fällen um klimakterische Blutungen.

Die Ovarialdosis wurde mit 50% der HED, die Carcinomdosis mit 100% der HED verabreicht.

Bei der Kastrationsbestrahlung: (Ovarialdosis) kam die Zweifelderbestrahlung in Anwendung.

Bei der Carcinombestrahlung: (Carcinomdosis) kam die Vierfelderbestrahlung in Anwendung. (Je 2 Felder an je 2 aufeinanderfolgenden Tagen.)

Röntgenapparatur: Stabilovolt
(Siemens-Reiniger-Veifa)
Focusabstand: 40 cm
Kilovolt: 180
mm ampère: 6 mm
Filterung: 0,5 mm Cu.

Untersuchungsergebnisse.

Unsere Untersuchungsergebnisse wurden aus 50 Fällen gewonnen, von denen 17 zu Unterleibscarcinomen — hauptsächlich portiocervix- und copuscarcinomen — und 33 zu klimakterischen Blutungen rechneten. Die Patientinnen mit klimakterischen Blutungen wurden vorerst abradiert und je nach dem mikroskopischen Befund einer ovariellen Bestrahlung unterzogen. Bei den Frauen mit Carcinomen handelte es sich meist um inoperable Tumoren; die Portiocarcinome wurden soweit es möglich war, mit der Kaltkaustikschlinge abgetragen und dann röntgenbestrahlt; später wurde in den Wundkrater eine Radiumdosis verabreicht. Die Cervix- und Korpuscarcinome wurden nur mit Röntgenstrahlen behandelt und dann intrauterin- bzw. intracervikal gelegtem Radium ausgesetzt.

Das Blut wurde kurz vor der Röntgenbestrahlung, 1 Stunde und 5 Stunden nach der ersten Röntgenbestrahlung untersucht. Die zweite Bestrahlung erfolgte in sämtlichen Fällen gleich am nächsten Tage (über die Feldverteilung und den Methodengebrauch vergl. unter Abschnitt b) „Bestrahlungstechnik"). Das Blut wurde jetzt 1 Stunde, 5 Stunden, 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden und 96 Stunden nach der zweiten Sitzung auf Reticulocyten, Erythrocyten und Hämoglobingehalt laufend geprüft. Da die Patientinnen nicht länger als 8 bis 10 Tage beobachtet werden konnten, so war es leider nur in 12 Fällen möglich, den Erfolg nach 6 Wochen zu beurteilen.

Ganz allgemein kann gesagt werden, daß bereits in der ersten Stunde nach der ersten Röntgenbestrahlung eine Strukturveränderung in den Reticulocyten zu sehen war. Die sonst verhältnismäßig zahlreich vorkommende balken- und schollenförmige, faden- und netzförmige Reticulocytensubstanz schien bei vielen Reticulocyten einer Auflösung zu verfallen. Die Substantia granulo-filamentosa war im Zelleib gleichmäßig und strukturlos verteilt. Einige Reticulocyten imponierten nur noch als blaugrüne — von den gewöhnlichen Erythrocyten deutlich zu unterscheidende — homogengefärbte Blutelemente. Im Blut eines unbestrahlten Körpers wurden zwar immer einzelne strukturlose Reticulocyten gefunden. Es war trotzdem auffallend, daß die Zahl dieser Formen verhältnismäßig zunahm. In anderen Reticulocyten hatte die reticuläre Substanz bestimmte Lokalisation angenommen. Man sah Zellen, in denen sich die dunkelblau gefärb-

ten Bälkchen nach Art einer Aequatorialplatte — wie sie beim Teilungsprozeß der Zellen gefunden wird — angeordnet hatten. Man hatte den Eindruck, daß durch die Umstimmung des Organismus infolge des Strahlungsreizes Phasen in der Reifungsfolge dieser bestimmt charakterisierten Blutelemente progressiv gefördert wurden. Dieses abwechslungsreiche Bild der Reticulocytenformen fand sich bei allen Untersuchungen. Nicht so konstant verhielt sich das Mengenverhältnis der Reticulocyten zu den gewöhnlichen Erythrocyten. In 43 Fällen setzte nach der ersten und zweiten Röntgenbestrahlung ein deutlicher Sturz der Reticulocytenzahl ein — bei den meisten Untersuchungen bereits 5 Stunden nach der ersten Röntgenbestrahlung. Die Verminderung hielt bis 5 Stunden nach der zweiten Bestrahlung an und erreichte nach 24 Stunden die Höhe der Anfangswerte vor der Einwirkung der Röntgenstrahlen. Dann kam es zu einer starken Vermehrung der reticulär strukturierten Erythrocyten. In den meisten Fällen war das Maximum am dritten Tag nach der zweiten Sitzung ereicht. In 7 Fällen konnte während und nach der Bestrahlung keine wesentliche Verschiebung der Reticulocytenzahl festgestellt werden. Einige Patientinnen reagierten sogar mit Abnahme der Reticulocyten. Bei 12 Untersuchungen, die 6 Wochen nach der Bestrahlung vorgenommen werden konnten, entsprach das Verhältnis normalen Werten eines unbestrahlten, gesunden Organismus, wohingegen die Menge der Erythrocyten und der Prozentgehalt des Hämoglobins im Blute bei den Frauen mit klimakterischen Blutungen (5 Fälle klimakterische Blutungen) sehr gestiegen, bei den Frauen mit Carcinomen (7 Fälle) gefallen oder nicht verändert waren.

Mittlere Werte der Fälle mit zunehmender Reticulocytenzahl (Carcinome u. klimakt. Blutungen):

	Reticulocyten	Erythrocyten	Hb.	Färbeindex
vor Bestr.	2,54 ‰	4 419 000	61 %	0,69
I. Bestr. 1 Std. nach	2,38 ‰	4 444 000	61 %	0,69
5 Std. „	0,91 ‰	4 478 000	62 %	0,70
II. Bestr. 1 Std. „	0,64 ‰	4 606 000	63 %	0,68
5 Std. „	0,63 ‰	4 619 000	66 %	0,71
24 Std. „	2,65 ‰	4 625 000	66 %	0,71
48 Std. „	3,48 ‰	4 699 000	65 %	0,70
72 Std. „	3,77 ‰	4 555 000	65 %	0,70
96 Std. „	4,94 ‰	4 687 000	63 %	0,68
nach 4 Wochen	2,79 ‰	4 796 000	68 %	0,72

Welche Unterschiede lassen sich nun bei den klimakterischen Blutungen und den Carcinomen feststellen?

1. Klimakterische Blutungen (33 Fälle).

Die meisten Frauen wurden im Mittel mit einem Hb-gehalt des Blutes von 60 % aufgenommen. Von den behandelten Patientinnen hatte keine über 75 % Hb. In sämtlichen Fällen bestand also eine geringe oft auch hochgradige Anämie. Wenn sich beim gesunden Menschen die Zahl der Reticulocyten zu den Erythrocyten im Bereich von 1 ‰ bewegt, so konnten wir feststellen, daß der größte Teil der Patientinnen bereits vor der Bestrahlung 2 bis 3 ‰ reticuläre Erythrocyten aufwies. Diese geringe Steigerung muß bei der Anspruchsfähigkeit des blutbildenden Systems auf hämatopoetische Reize hin als Reticulocytose aufgefaßt werden. Sie ist der Ausdruck für gesteigerte Regenerationstätigkeit der Blutbildungsstätten.

Fünf Stunden nach der e r s t e n Röntgenbestrahlung wurde eine Abnahme der Reticulocyten in allen Fällen beobachtet; bei 11 Patientinnen war nach mehrfachem Auszählen bereits nach 5 Stunden die Zahl der Reticulocyten auf „Null" gesunken. Die Verminderung der reticulären Erythrocyten hielt bis 5 Stunden nach der z w e i t e n Röntgenbestrahlung an; teilweise sogar so deutlich, daß in 18 Blutbildern noch kein Reticulocyt zu finden war. 24 Stunden nach der z w e i t e n Röntgenbestrahlung begann — bis auf 2 Fälle — der Anstieg der Erythrocyten mit der Substantia- granulo-filamentosa. Es traten sehr viele Reticulocyten in das strömende Blut, deren Struktur ähnlich den Aequatorialplatten angeordnet war. Der Höhepunkt der Reticulocytose war 48 Stunden nach der z w e i t e n Röntgensitzung erreicht. Die Reticulocytenzahl war in 31 Fällen weit über die Anfangswerte hinausgegangen. Nur bei 2 Patientinnen kam es zum Reticulocytensturz. Es muß betont werden, daß stark h ä m o g l o b i n a r m e Blutbilder gerade bei Frauen mit klimakterischen Blutungen h o h e Zahlen an Reticulocyten vor der Bestrahlung aufwiesen und daß die Einwirkung der Röntgenstrahlen die Reticulocyten stark zum Ansteigen brachte. Es folgen 4 Fälle mit starke Anämie:

Fall 7:

	Reticulocyten	Erythrocyten	Hb.	Färbeindex
vor Bestr.	15,43 ‰	4 210 000	32 %	0,37
I. Rö. 1 Std. nach	14,51 ‰	4 135 000	32 %	0,39
	13,50 ‰	4 039 000	33 %	0,41
II. Rö. 1 Std. „	6,47 ‰	4 481 000	33 %	0,37
5 Std. „	6,68 ‰	4 486 000	35 %	0,39
24 Std. „	14,37 ‰	4 105 000	34 %	0,41
48 Std. „	15,82 ‰	4 235 000	36 %	0,42
72 Std. „	15,22 ‰	4 137 000	34 %	0,40
96 Std. „	15,99 ‰	4 189 000	34 %	0,40

Fall 41

	Reticulo-cyten	Erythro-cyten	Hb.	Färbe-index
vor Bestr.	5,90 ‰	3 898 000	35 %	0,46
I. Rö. 1 Std. nach	6,44 ‰	3 867 000	34 %	0,44
5 Std. „	3,50 ‰	3 909 000	38 %	0,48
II. Rö. 1 Std. „	1,51 ‰	3 972 000	38 %	0,48
5 Std. „	1,24 ‰	4 003 000	40 %	0,50
24 Std. „	7,00 ‰	3 999 000	39 %	0,50
48 Std. „	8,14 ‰	4 112 000	40 %	0,48
72 Std. „	8,69 ‰	4 376 000	41 %	0,49
96 Std. „	7,25 ‰	4 081 000	40 %	0,50

Fall 48:

	Reticulo-cyten	Erythro-cyten	Hb.	Färbe-index
vor Bestr.	4,81 ‰	3 113 000	38 %	0,61
I. Rö. 1 Std. nach	5,02 ‰	3 187 000	38 %	0,61
5 Std. „	0,64 ‰	3 091 000	39 %	0,65
II. Rö. 1 Std. „	0	3 007 000	39 %	0,65
5 Std. „	0,32 ‰	3 046 000	38 %	0,63
24 Std. „	6,11 ‰	3 107 000	41 %	0,66
48 Std. „	7,41 ‰	3 100 000	40 %	0,64
72 Std. „	8,23 ‰	3 605 000	41 %	0,56
96 Std. „	7,15 ‰	3 134 000	40 %	0,64

Fall 50:

	Reticulo-cyten	Erythro-cyten	Hb.	Färbe-index
vor Bestr.	10,95 ‰	3 012 000	28 %	0,46
I. Rö. 1 Std. nach	6,75 ‰	3 108 000	28 %	0,45
5 Std. „	3,53 ‰	3 109 000	29 %	0,46
II. Rö. 1 Std. „	2,24 ‰	3 124 000	31 %	0,50
5 Std. „	9,00 ‰	3 110 000	31 %	0,50
24 Std. „	14,33 ‰	3 139 000	32 %	0,51
48 Std. „	17,81 ‰	3 199 000	31 %	0,50
72 Std. „	17,36 ‰	3 167 000	31 %	0,50
96 Std. „	17,77 ‰	3 198 000	31 %	0,50

Mittelwerte sämtlicher Fälle mit klimakterischen Blutungen:

	Reticulo-cyten	Erythro-cyten	Hb.	Färbe-index
vor Bestr.	2,37 ‰	4 368 000	61 %	0,70
I. Rö. 1 Std. nach	2,51 ‰	4 450 000	61 %	0,70
5 Std. „	1,04 ‰	4 543 000	62 %	0,68
II. Rö. 1 Std. „	0,76 ‰	4 607 000	62 %	0,66
5 Std. „	0,76 ‰	4 644 000	64 %	0,69
24 Std. „	2,96 ‰	4 693 000	65 %	0,70
48 Std. „	4,95 ‰	4 612 000	66 %	0,71
72 Std. „	4,78 ‰	4 599 000	65 %	0,72
96 Std. „	4,81 ‰	4 609 000	66 %	0,71

Die gewöhnlichen Erythrocyten nahmen in 27 Fällen nach den Bestrahlungen zu; das Hämoglobin in 31 Fällen. 5 Fälle, die 6 Wochen nach der Bestrahlung untersucht werden konnten, zeigten normale Reticulocytenwerte im Bereich von 1,5 ‰; die Zahl der Erythrocyten und der Hämoglobingehalt des Blutes waren dagegen sehr gestiegen. Wiederkehrende Regelmäßigkeiten zwischen Reticulocyten-, Erythrocytenzahl und Hämoglobingehalt konnten nicht festgestellt werden. Die Reticulocyten stiegen oft im peripheren Blut, während Erythrocyten und Hämoglobin sanken. Ebenso war es nicht möglich, einen Zusammenhang zwischen Verhalten der Reticulocyten und dem mikroskopischen Befund des Abrasionsmaterials aufzudecken. Bei den meisten Patientinnen handelte es sich histologisch um hyperplastische Uterusschleimhaut. Man kann nur sagen, je stärker die Hyperplasie das Endometrium befallen hatte und je stärker und anhaltender die Blutungen gewesen waren, umso größer war das Zahlenverhältnis der Reticulocyten.

Aus den Untersuchungen ergibt sich also — abgesehen von 2 Fällen — daß durch die Röntgenbestrahlung (Ovarialdosis) auf das hämatopoetische System ein regenerativer Reiz im Sinne einer Blutneubildung ausgeübt wird. Die gesteigerte Bluterneuerung kennzeichnet sich schon ganz zu Anfang durch eine Beschleunigung der Reticulocytenreifung und später durch eine wesentliche Zunahme der granulo-filamentierten Erythrocyten. Um eine einfache Verschiebung der Blutelemente innerhalb der Gefäßbahn kann es sich nicht handeln, da die Reticulocyten oft anstiegen, während die Erythrocyten abnahmen.

2. Carcinome (17 Fälle).

Die aufgenommenen Frauen hatten im Mittel 67 % Hämoglobingehalt des Blutes. Es war sehr auffallend, daß gerade bei Patientinnen mit Unterleibscarcinomen trotz starker Anämie im peripheren Blute verhältnismäßig wenig Reticulocyten kreisten. Auch nach den

Röntgenbestrahlungen trat die Vermehrung der Reticulocyten nicht so deutlich in die Erscheinung wie bei den klimakterischen Blutungen. Von 17 untersuchten Fällen reagierten nach den Sitzungen allein 5 Fälle mit einem Reticulocytensturz.

Es folgen 5 Fälle, bei denen die Reticulocyten nach der I. und II. Röntgenbestrahlung abnahmen.

Fall 3:

	Reticulocyten	Erythrocyten	Hb.	Färbeindex
vor Bestr.	1,36 /‰	5 120 000	75 %	0,73
I. Rö. 1 Std. nach	0,53 ‰	5 548 000	76 %	0,69
5 Std. „	0,53 ‰	5 586 000	79 %	0,71
II. Rö. 1 Std. „	0	5 875 000	82 %	0,70
5 Std. „	0	5 883 000	82 %	0,72
24 Std. „	1,18 ‰	5 924 000	82 %	0,71
48 Std. „	1,01 ‰	5 927 000	81 %	0,70
72 Std. „	1,02 ‰	5 324 000	83 %	0,78
96 Std. „	1,00 ‰	5 112 000	80 %	0,78

Fall 5:

	Reticulocyten	Erythrocyten	Hb.	Färbeindex
vor Bestr.	1,90 ‰	4 193 000	61 %	0,73
I. Rö. 1 Std. nach	0,44 ‰	4 485 000	62 %	0,70
5 Std. „	0	4 374 000	62 %	0,72
II. Rö. 1 Std. „	0,56 ‰	5 268 000	67 %	0,64
5 Std. „	0	5 768 000	71 %	0,63
24 Std. „	0,90 ‰	5 537 000	72 %	0,65
48 Std. „	1,77 ‰	5 645 000	72 %	0,64
72 Std. „	1,70 ‰	5 622 000	75 %	0,66
96 Std. „	1,69 ‰	5 623 000	73 %	0,65

Fall 31:

	Reticulocyten	Erythrocyten	Hb.	Färbeindex
vor Bestr.	1,60 ‰	4 981 000	67 %	0,68
I. Rö. 1 Std. nach	1,40 ‰	4 967 000	68 %	0,69
5 Std. „	0,39 ‰	5 003 000	70 %	0,70
II. Rö. 1 Std. „	0	5 125 000	73 %	0,71
5 Std. „	0	5 121 000	73 %	0,70
24 Std. „	1,56 ‰	5 107 000	72 %	0,70
48 Std. „	1,12 ‰	5 004 000	71 %	0,71
72 Std. „	0,99 ‰	4 989 000	70 %	0,71
96 Std. „	1,12 ‰	4 977 000	71 %	0,72

Fall 45:

	Reticulocyten	Erythrocyten	Hb.	Färbeindex
vor Bestr.	1,98 ‰	4 038 000	71 %	0,88
I. Rö. 1 Std. nach	0,49 ‰	4 010 000	71 %	0,88
5 Std. „	0	3 986 000	70 %	0,89
II. Rö. 1 Std. „	0	4 003 000	68 %	0,85
5 Std. „	1,54 ‰	3 893 000	67 %	0,88
24 Std. „	1,28 ‰	3 899 000	67 %	0,88
48 Std. „	1,18 ‰	3 778 000	67 %	0,90
72 Std. „	1,24 ‰	3 987 000	66 %	0,84
96 Std. „	1,20 ‰	3 778 000	66 %	0,89

Fall 49:

	Reticulocyten	Erythrocyten	Hb.	Färbeindex
vor Bestr.	2,15 ‰	4 172 000	73 %	0,88
I. Rö. 1 Std. nach	2,38 ‰	4 198 000	74 %	0,90
5 Std. „	0,49 ‰	4 032 000	75 %	0,93
II. Rö. 1 Std. „	0	4 103 000	75 %	0,91
5 Std. „	0	4 199 000	74 %	0,90
24 Std. „	0,72 ‰	4 168 000	76 %	0,92
48 Std. „	1,66 ‰	4 201 000	78 %	0,92
72 Std. „	1,41 ‰	4 231 000	78 %	0,92
96 Std. „	1,40 ‰	4 210 000	78 %	0,92

Mittlere Werte sämtlicher Carcinomenfälle:

	Reticulocyten	Erythrocyten	Hb.	Färbeindex
vor Bestr.	1,65 ‰	4 570 000	67 %	0,74
I. Rö. 1 Std. nach	1,44 ‰	4 640 000	68 %	0,73
5 Std. „	0,30 ‰	4 607 000	69 %	0,75
II. Rö. 1 Std. „	0,25 ‰	4 638 000	69 %	0,75
5 Std. „	0,16 ‰	4 739 000	71 %	0,75
24 Std. „	1,75 ‰	4 715 000	71 %	0,75
48 Std. „	2,01 ‰	4 698 000	72 %	0,77
72 Std. „	1,99 ‰	4 687 000	70 %	0,76
96 Std. „	2,00 ‰	4 689 000	71 %	0,77

8 Patientinnen hatten 5 Stunden nach der ersten Röntgeneinwirkung keine Reticulocyten im Blut; in 13 Fällen hielt die Verminderung auf „Null" bis 5 Stunden nach der zweiten Röntgen-

bestrahlung an. Dann kam es zum Anstieg der Reticulocyten. Bei den oben erwähnten 5 Fällen war die Zunahme nur so gering, daß nach der Röntgenbehandlung nicht einmal die Anfangswerte vor der Bestrahlung erreicht wurden. Die Erythrocyten und das Hämoglobin verhielten sich bei den Carcinomen sehr wechselseitig. Es wurden starke Abnahmen aber auch ebenso starke Zunahmen gesehen. Sieben Blutbilder, die 6 Wochen später gewonnen wurden, zeigten normale Reticulocytenzahlen. Die Erythrocyten und der Hämoglobingehalt des Blutes waren gegenüber den Aufnahmebefunden wesentlich gesunken. Beziehungen zwischen Carcinomart, Sitz des Carcinoms und Reaktion der Reticulocyten ließen sich nicht eruieren. Bei stark kachektischen Frauen mit geringem Hb-Gehalt des Blutes nahmen die kernlosen Erythrocyten oft stark ab. Die Zunahme der Erythrocyten mit der Substantia reticulosa entsprach dagegen nicht im geringsten der bestehenden Anämie und dem Zahlenrückgang der Erythrocyten. Wie weit dafür die höhere Strahlendosis verantwortlich zu machen ist, ist nicht zu sagen. Es kann angenommen werden, daß toxische Einflüsse des Tumorherdes eine bedeutsame Rolle spielen. Das geht allein aus den niedrigen Anfangswerten der Reticulocyten vor der Röntgentherapie hervor. Die Funktion der blutbildenden Organe wird anscheinend durch die Carcinomtoxine und die ganze Verschiebung des organischen Gleichgewichts wesentlich gelähmt. Die Untersuchungsergebnisse bei Patientinnen mit Carcinomen lassen sich also dahingehend zusammenfassen, daß die Wirkung der Röntgenstrahlen weniger günstigen Einfluß auf die Blutregeneration ausübt. Die Reticulocyten sind bei Patientinnen mit niedrigem Hb.- Gehalt des Blutes wider Erwarten in viel geringerer Zahl im peripheren Gefäßsystem vertreten. Auch nach den Bestrahlungen spricht die Zunahme der Reticulocyten nicht für übermäßig gesteigerte Bluterneuerung — in einigen Fällen sogar für Stillstand der Tätigkeit der hämatopoetischen Organe.

Wie haben wir uns die Wirkung der Röntenstrahlen vorzustellen?

Die Röntgenstrahlen stellen nach den Auffassungen der Physik elektromagnetische Schwingungen von bestimmter Wellenlänge dar. Sie üben auf den Organismus einen Reiz aus, der keine spezifische Wirkung zur Folge hat. Dieser Reiz kommt im Bereiche des Bestrahlungsfeldes allen Zellen, ihren Kittsubstanzen und intermediären Flüssigkeiten zu. Die Reizung der Zellen und Gewebe kommt durch Absorption eines Teils der Strahlen und durch Verwandlung der Energieform zustande. Bekanntlich kann nur dort eine Wirkung erzielt werden, wo eine Energieform in eine andere übergeführt wird. Die fixen Zellen unterliegen für die ganze Dauer der Röntgensitzung dem Strahlenreiz. Die beweglichen und bewegten Zellen samt den sie umgebenden Flüssigkeiten werden nur so lange getroffen, als sie

das den Strahlen ausgesetzte Gebiet berühren oder durchströmen. Wie lange die Durchströmung dauert, und wie oft die einzelne Zelle — in unserem Falle das rote Blutkörperchen und der Reticulocyt — durch das Röntgenfeld geflöst wird, läßt sich nicht sagen. Wir müssen trotzdem annehmen, daß bei der Umlaufsgeschwindigkeit des Blutes ein sehr großer Teil Blutzellen öfters von Strahlen getroffen wird. Die aktinische Energie wirkt also einmal auf die vorbeiströmenden Blutkörperchen und zum anderen auf Teile von Blutbildungsstätten, die bei Bestrahlung der weiblichen Unterleibsorgane immer getroffen werden. Weiterhin müssen wir uns vorstellen, daß durch die Bestrahlung von Nerven, endokrinen Organen und Körperflüssigkeiten eine Wirkung ausgelöst wird, deren Tragweite für das Verhalten der Blutzellen insbesondere der Reticulocyten vielleicht von größerer Bedeutung ist, als die direkte Strahlenwirkung auf die Blutelemente und ihre Bildungsstätten. Poos hat an ilosierten Kammbestrahlungen bei Hähnen gezeigt, daß das Blut trotz Abschluß der hämatopoetischen Organe vom Röntgenstrahl regenerationstüchtiger werden kann. Er sah kurze Zeit nach der Strahlenverabfolgung Veränderungen im Blutbild, die sich hauptsächlich in einer Leucocytose äußerten. Mag diese Alteration als einfache Blutmengenverschiebung innerhalb der Gefäßbahn oder als Regenerationstätigkeit aufgefaßt werden, sie spricht doch mit gewisser Wahrscheinlichkeit für eine Beeinflussung des Organismus auf humoral-nervösem Wege. Vielleicht muß man sogar mit der Möglichkeit rechnen, daß die bestrahlten Blutkörperchen und das Blutwasser auf ihrer Wanderung durch den Körper Strahlen in anderer Form abgeben können, die für die strahlengeschonten Zellen und Gewebe einen Reiz bedeuten. Die Beziehungen zwischen nervös-humoralem Geschehen und Gewebs-Organfunktion sind ja noch nicht so geklärt, daß für jede Aenderung einer Organtätigkeit ein eindeutiger Zusammenhang erkannt werden könnte. Die Einflüsse, die das Gleichgewicht der Blutwerdung und Blutzerstörung treffen können, sind viel zu mannigfaltig und die Bahnen, auf denen die Reaktionen ablaufen, sicher sehr verschiedenartig. Betrachten wir jetzt speziell das Verhalten der Reticulocyten, so dürfen wir annehmen, daß der Sturz der Reticulocyten während der Röntgentherapie sicher durch die Beschleunigung des Reifungsprozesses (beschleunigter Kernzerfall) zustande kommt. Es ist bekannt, daß gerade Kernsubstanzen gegenüber Röntgenstrahlen sehr empfindlich sind (Auftreten von: Chromatolyse, Kernzerfall, hyaline Entartung, Vakuolenbildung, Verlust der Färbbarkeit) (Nürnberger). Damit soll nicht ausgeschlossen werden, daß einzelne Erythrocyten mit der Substantia-granulo-filamentosa direkt infolge der Strahlenwirkung zugrunde gehen können. Die Reticulocyten scheinen durch überstürzten Kernrestzerfall der Reife und Aehnlichkeit des kernlosen Erythrocyten näher zu kommen. Während dieser Zeit ist die Regeneration des Blutes in den Blut-

bildungsstätten noch nicht in gleichem Maße aufgenommen, um den Verlust an Reticulocyten zu decken. Der Reiz, der einerseits durch Blutzerfall, andererseits durch Strahlenenergie gesetzt wird, bringt jetzt die hämatopoetischen Organe zur gesteigerten Arbeit. Dabei dürfen wir annehmen, daß die Strahlen durch direkte Bestrahlung der Blutbildungsstätten und indirekt auf nervös-humoalem Wege die Blutregeneration beeinflussen.

Bei den Fällen mit Verminderung der Zahl der Reticulocyten nach der Röntgenbehandlung scheint es sich bei klimakterischen Blutungen um eine Erschöpfung des hämatopoetischen Apparates infolge von zu lang andauernden Blutverlusten, bei Unterleibscarcinomen infolge von Toxinwirkungen durch die bösartige Geschwulst zu handeln. Die blutbildenden Organe sind für Reize nicht mehr so ansprechbar, als weniger angestrengte Blutbildungsstätten. Vielleicht hängt diese Erscheinung auch damit zusammen, daß die Reizarbeit der Blutorgane individuell verschieden ist. Die hämotopoetischen Systeme, das Blut und der ganze menschliche Organismus, sind vielleicht bei jedem Individium variabel röntgensensibel. Das scheint mitbestimmend zu sein, bei den Fällen, die überhaupt nicht mit Reticulocytenzunahme zu reagieren vermochten.

Zusammenfassung.

Die Reticulucyten nehmen in allen Fällen bis 5 Stunden nach der zweiten Röntgenbestrahlung ab. Teilweise lassen sich überhaupt keine Erythrocyten mit der Substantia reticulosa auffinden. Die Verminderung der Zahl der Reticulocyten hält bis 24 Stunden nach der zweiten Röntgensitzung an, um dann allmählich (abgesehen von 7 Fällen mit Reticulocytensturz) einer Zunahme Platz zu machen. Die Reticulocytose erreicht ihren Höhepunkt ungefähr 48 Stunden nach der zweiten Röntgenbestrahlung. Nach 6 Wochen ist sie bei 12 untersuchten Fällen zur Norm zurückgekehrt. Die Blutbilder weisen bei Frauen mit Unterleibscarcinomen trotz starker Anämie verhältnismäßig wenig Reticulocyten auf. Die Erythrocyten und der Hämaglobingehalt des Blutes stiegen bei den meisten Patientinnen während und nach der Röntgentherapie. Bei den Frauen mit klimakterischen Blutungen überschritten Erythrocyten und Hämaglobin weit die Ausgangswerte vor der Behandlung, bei den Frauen mit Unterleibscarcinomen blieben die Zahlen unverändert oder fielen sogar.

Die Reticulopenie nach der Röntgenbestrahlung wird auf eine beschleunigte Reifung zurückgeführt. Dieser Reifungsprozeß geht durch Zerfall der Kernfragmente seiner Vollendung entgegen.

Die Ursache der Reticulocytose ist nicht allein durch direkte Strahleneinwirkung, sondern auch indirekt durch Reize über humoral-nervöse Bahnen zu erklären. Bei den Fällen mit Abnahme der Reticulocyten nach den Bestrahlungen scheint es sich um erschöpfte, unansprechbare Blutbildungssysteme oder um eine individuell-verschiedene Strahlensensibilität zu handeln.

Literatur.

Arnold: Münch. Med. Wochenschr. von 1916, S. 149.
Bock: Strahlentherapie, Bd. 16, S. 775.
Bormann: Archiv f. Gynäcol., Bd. 111, S. 139.
Cohn: Klinische Wochenschr., 1926, S. 1079.
Denecke: Zeitschr. f. exp. Med., 36, S. 179.
Ferrata: Fol. hämatoloc., Bd. 9, S. 253.
— Fol. hämatoloc., Bd. 8, S. 199.
Franke: Med. Klinik Nr. 12, 27. Jahrgang.
Fraenkel & Budde: Fortschr. a. d. Gebiet d. Röntgenstrahlen, Bd. 20, S. 135.
Gaviati: Kongreßbl. f. Innere Med., Bd. 15, S. 204.
Gawrillow: Fol. hämatoloc., Bd. 38, S. 246.
Heim: Arch. f. Gynäkol., Bd. 116, S. 291.
Heineke: Münch. Med. Wochenschr., 1904, S. 785.
— Münch. Med. Wochenschr., 1913, S. 2657.
Helber & Linsner: Münch. Med. Wochenschr., 1905, S. 689.
Holthusen: Strahlentherapie, Bd. 14, S. 561.
Istomanowa: Zeitschr. f. exp. Med. Nr. 52 von 1926, S. 140 und 144.
Jenney: Kongreßbl. f. Innere Med., Bd. 46, S. 96.
Kolta & Förster: Strahlentherapie, Bd. 21, S. 664.
Kattmeyer: Med. Klinik, Bd. 34, S. 1265.
Krömecke: Strahlentherapie, Bd. 22, S. 608.
Matoni: Münch. Med. Woch., 1924, S. 785.
Milchner & Mosse: Berlin. klin. Woch., 1906, S. 747.
Nürnberger: Deutsche Med. Woch., 1915, S. 700 und 730.
— Strahlentherapie, Bd. 12.
Naegeli: Fol. hämat., Bd. 5, 1908.
Poos: Strahlentherapie, Bd. 15, S. 464.
Risse-Freiburg: Archiv f. Gyn., Bd. 120, S. 181.
Siegel: Strahlentherapie, Bd. 11, S. 64.
Da Silva Mello: Strahlentherapie, Bd. 6, S. 387.
Seitz & Wintz: Strahlentherapie, 1920, Ergänzungsband V.
Paul Lazarus: Handbuch der gesamten Strahlenheilkunde, Bd. 1.
Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.
Rieder & Rosenthal: Lehrbuch der Röntgenkunde, Bd. 3.

Lebenslauf.

Am 22. Februar 1907 wurde ich in Arnstadt in Thüringen als Sohn des Konditormeisters Oskar K ü m m e r l i n g und seiner Ehefrau Charlotte, geborene B o t e , geboren. Im Jahre 1913 kam ich zur Vorschule; ab Ostern 1916 besuchte ich das Realgymnasium der Fürst-Günther-Schule zu Arnstadt. Dort bestand ich am 3. März 1926 das Abitur. Vom Sommersemester 1926 bis zum Wintersemester 1927/28 studierte ich in Marburg a. d. Lahn Medizin. Die ärztliche Vorprüfung legte ich am 28. April 1928 in Marburg ab. Im Sommersemester 1928 studierte ich in Würzburg und im Wintersemester 1928/29 in Freiburg i. Br. Die folgenden 4 Semester war ich in Halle, wo ich am 13. Juni 1931 das medizinische Staatsexamen bestand. Während des praktischen Jahres war ich als Medizinalpraktikant an der Universitätsfrauenklinik in Halle a/S. (v. 1. Juli 1931 bis 29. Februar 1932) und an der II. Inneren Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin tätig (v. 1. März 1932 bis 1. Juli 1932). Am 1. Juli 1932 erhielt ich die Approbation als Arzt für das Deutsche Reich.